

证 明

RECD 24 SEP 2003	
WIPO	PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 11 25

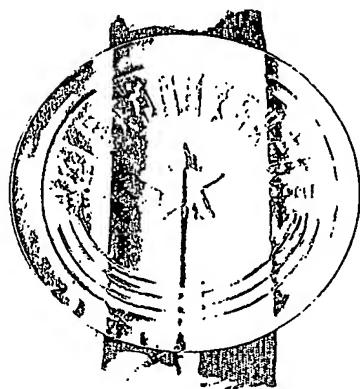
申 请 号： 02 1 49146.1

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 抗癌药紫杉醇自乳化固体纳米粒——注射用紫杉醇的制备方法

申 请 人： 刘云清；刘西瑛；刘炜；刘彤

发明人或设计人：刘云清；刘西瑛；刘炜；刘彤



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 9 月 8 日

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

权 利 要 求 书

1、注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，配方为：包含载体（基质）、混悬稳定剂及表面活性剂。

2、根据权利要求 1 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，制备过程为：在洁净环境中和加热条件下，按上述配方依序将基质、辅助剂溶于亲水性有机溶剂，必要时调节酸度为弱酸性，脱色，脱热原，过滤，澄清液加入紫杉醇溶解后过滤除菌，滤液在加热下减压浓缩，固化，膨化，干燥得成品供分装。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，所述载体（基质）为羟丙基倍他环糊精（或磺乙基倍他环糊精）与磷脂配合。

4、根据权利要求 3 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，紫杉醇与载体羟丙基倍他环糊精的质量比为 1:30~100，羟丙基倍他环糊精与磷脂的质量比为 1:0.05~0.3。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，表面活性剂为聚山梨酯 80 (Tween 80)，其用量与紫杉醇的质量比为 1:5~20，或经试验确定。

6、根据权利要求 1 或 2 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，稳定剂可以为聚维酮 K₃₀ 或 K₁₅ (PVP) 及右旋糖酐 40、70 等，其用量为与紫杉醇的质量比为 1:3~8，或经试验确定。

7、根据权利要求 2 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，制备是在洁净环境中，30~100℃的条件下，在隔离的容器中进行的无

菌制备。

8、根据权利要求 2 或 7 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，制备的固体纳米药物，可直接无菌分装为注射用粉针剂或加工为口服制剂。

9、根据权利要求 2 或 7 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，制备的固体纳米药物可用于制备其它制剂，例如多烯紫杉醇等制剂。

10、根据权利要求 2 或 7 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法，其特征在于，制备的固体纳米药物溶解后用于制备冻干制剂。

11、根据权利要求 1 或 2 所述的注射用紫杉醇（纳米粒）的制备方法制备的固体纳米药物，其特征在于，可用于静脉输注，腹腔注射，雾化吸入或口服治疗。

说 明 书

抗癌药紫杉醇自乳化固体纳米粒——注射用紫杉醇的制备方法。

所属技术领域

本发明涉及一种药物输送系统，注射用紫杉醇（纳米粒）的载体配方，生产方法，药品的性质及药效。

技术背景

著名抗癌药紫杉醇的水中溶解度为 0.006mg/ml，在水中实际不溶，其静脉输制剂的关键技术是解决它在水中的溶解性。目前临床应用的制剂如中国产品紫素[®]，泰素[®]，美国产品 Taxol[®]（美国 BMS 公司），Anzatax[®]（澳大利亚 Faulding 公司）等产品，都是采用聚氧乙烯蓖麻油（Cremophor EL 表面活性剂）和无水乙醇（v/v 1:1）作溶剂，制成 30mg/5ml 的溶液，加水溶解，并在 8~12h 内稳定（不析出结晶），临床应用时用注射用溶剂（如 5% 葡萄糖等）稀释后静脉滴注。存在以下问题：

1. 聚氧乙烯蓖麻油可促进组胺的释放，具强致敏性，要求用药前即预服抗组胺药（口服和注射），并严格监控。

2. 聚氧乙烯蓖麻油可以将常用的聚氯乙烯输液器中的增塑剂邻苯二甲酸二辛酯浸提到药液中增加毒性。因此，必须采用聚乙烯和玻璃输液器。

这些给患者和医生都造成诸多不便，增加患者的痛苦和医疗成本。成为一个亟需解决的问题。因此制备不含聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇静脉注射制剂，

便成为研究的热点。近年来国内外的药学家作了大量研究 [不含聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇静脉注射剂研究进展 魏晓慧等 中国医药工业杂志 Chinese Journal Pharmaceuticals 2001.32(4) 188 页] 已经研究的剂型包括静脉注射液，静脉注射普通乳，亚微乳及微乳，毫微粒（晶）等以及紫杉醇的聚乙二醇衍生物，以蛋白质作载体的复合物等制剂取得了明显的进展。但大都尚不符合用药的安全性和工业生产的要求，至今未见上临床，上市的报道。最近以聚谷氨酸为载体的水溶性静脉注射剂，在美国和英国分别进行Ⅱ期和Ⅰ期临床试验 [Scrip 2001(2690) .14]，Acusphere 公司一种独特的紫杉醇配方进入临床试验，这种制剂属于疏水药物输送系统（HDDS），[因特网信息（May 30,2002）]，韩国三洋公司的紫杉醇新配方 Genexol-PM (1) 经美国 FDA 的许可将进行Ⅰ期临床试验 [Scrip 2002(2734/35)31]。以上报道说明研究工作取得了突破性进展，并且是多方面的。这些制剂大都属于纳米制剂。在国内的实验研究仍处于实验室阶段，无论是载体的采用和制备工艺与生产和临床均有相当的距离 [紫杉醇长循环固态脂质纳米粒的制备和体内外研究，陈大兵等 药学学报 Actapharmaceutical Sinica 2002,37(1) 54~58]。纳米制剂作为水中难溶药物非肠道和肠道用药的新技术是目前药物制剂研究的热点。但其进入临床和生产的成功与否取决于载体的安全性，易选择性，工艺设备及方法的常规化等。我们的专利 [“药物输送系统——固体纳米药物的制备方法”专利申请号 02128845.3]，在目前条件下成功地解决了这方面的问题。

发明内容

注射用紫杉醇（纳米粒），不含聚氧乙烯蓖麻油消除致敏性的制剂。应用

超分子化学的原理，将羟丙基倍他环糊精在水溶液中形成胶束（胶束内呈疏水性，外围亲水，其大小在 5~10nm 之间），磷脂在水中形成囊泡（囊泡——微泡体——脂质体，囊泡内核为水，外围亲脂，内核直径视不同情况可有 20~30nm，数十至数百纳米），用适宜的表面活性剂将两种特性融合，在水溶液中构成一种多元的稳定的双亲（亲水、亲脂）体系，由于胶束、囊泡都可与水中难溶有机药物，依分子识别和组装的原理形成配合物，将药物以分子态结合于其中，形成均相系统。我们以独特的工艺，将其制成无菌的疏松颗粒或粉末。这种颗粒或粉末在水中迅速溶解，由于在水中的溶解度较制备时低，析出药物，所以形成微乳，亚微乳状液。羟丙基倍他环糊精和磷脂都有与药物形成配合物增溶而阻止药物析出聚集的能力及在稳定剂的存在下，药物在溶液中以 20~30~50（绝大多数）直至约 300nm，平均 100nm 的粒径，相对稳定地混悬在溶液中。纳米药物具一定的靶向性及长循环性。这种以超分子化学原理和独特的以溶剂转换方式作为纳米药物的制备方法是本发明的核心。而且，这种工艺方法采用常规的工艺设备，可工业规模、高效率生产，产品质量稳定，可直接或二次加工制备注射或口服制剂，是一种独特和普遍适用的，低成本的工业化制备方法。

实现本发明目的的技术方案

配方，材料

载体 羟丙基倍他环糊精（注射用） Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin for Injection;

大豆磷脂（注射用） Soya Phospholide for Injection;

辅助剂 聚山梨酯 80 Polysorbate-80 (Tween 80)

聚维酮 K₃₀ , Polydone K₃₀ 或 K₁₅ (PVP K₃₀ 或 K₁₅)

其他：小分子右旋糖酐等。

配方 注射用紫杉醇（纳米粒）30mg/2.5g（支）

紫杉醇	1g
-----	----

羟丙基倍他环糊精（注射用）	60g
---------------	-----

磷脂（注射用）	8g
---------	----

聚维酮 K ₃₀	5g
---------------------	----

聚山梨酯 80	9g
---------	----

30mg/2.5g（支）

载药量%: 1.19。

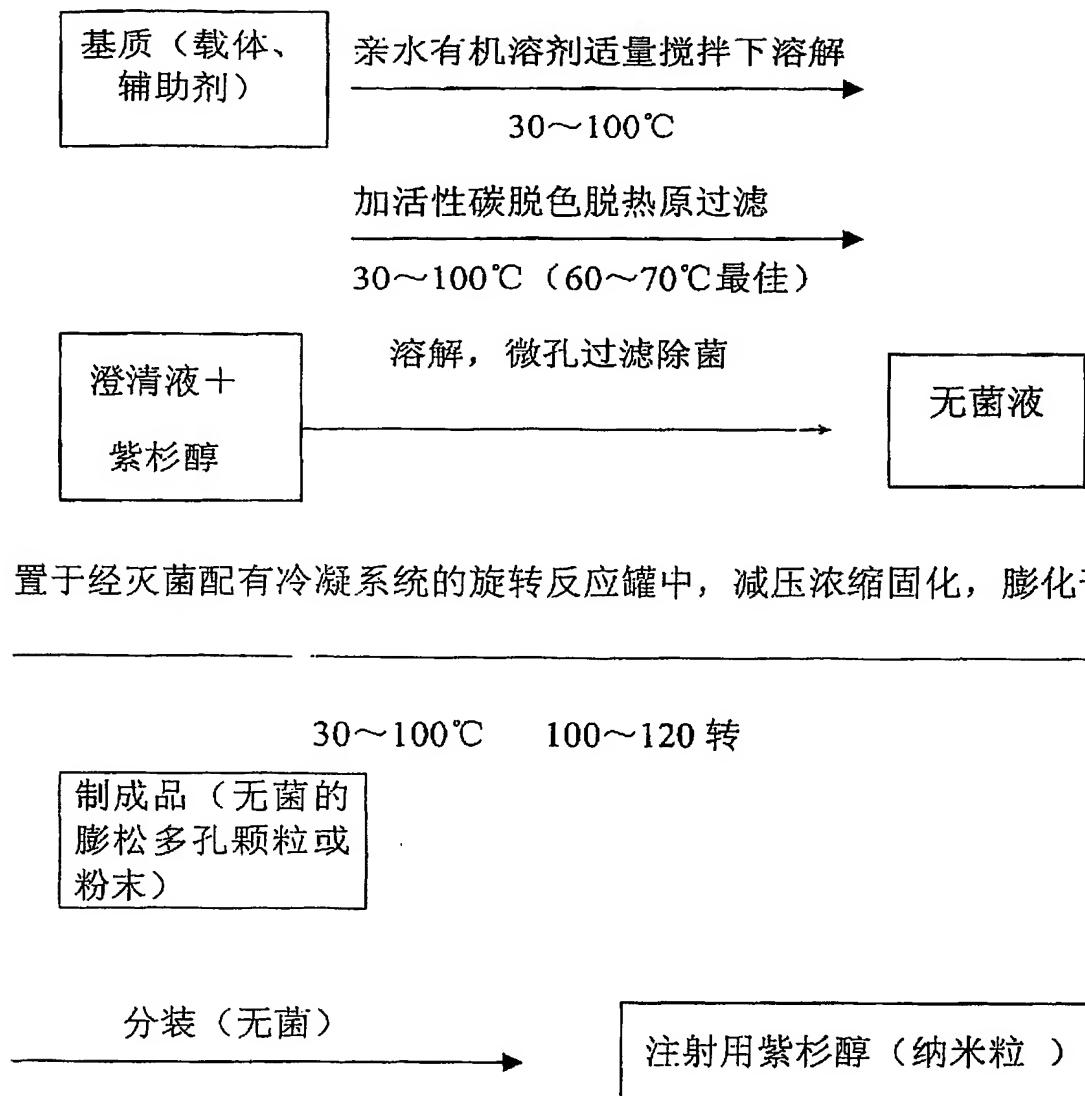
调整配方改变基质，辅助剂的比例，可在一定范围内影响药物的溶解度和控制粒子的粒径，以适应用药的要求。

配方中的基质（载体）及辅助剂均为生理相容性的，安全和易于购买。其中，聚维酮为混悬稳定剂，聚山梨酯 80 为表面活性剂 O/W 型。

制备方法

洁净环境下，按配方将基质溶于适量亲水有机溶剂中，加入辅助剂搅拌使完全溶解，加热至 30~100℃，加活性碳脱色，脱热原，过滤，澄清液加入紫杉醇，溶解后，过滤除菌，滤液置于配有冷凝器和溶剂回收系统的旋转反应罐中，于 30~100℃（最佳温度 60~70℃），100~120（转）减压浓缩，固化，膨化固结后，减压干燥 2~3 小时，出料，按需要粉碎为颗粒或粉末，直接分装为注射用粉针剂。收率>98%。

工艺流程如下：在洁净环境（万级）下：



必要时补充灭菌 120℃ 1 小时。

成品性状

性状 本品为白色或近白色无定形颗粒或粉末，具引湿性。

无臭或微有豆腥气（豆磷脂气味）。

溶解性 在稀醇中溶解为澄明溶液，水中溶解同时析出微粒、自行乳化

均匀分散为微乳、亚微乳状溶液，均匀混悬，相对稳定。

粒径及粒径分布

本品制备时为均相系统，加水（或注射用溶剂）溶解时因在水中的溶解度降低析出微粒，同时由于羟丙基倍他环糊精，磷脂，聚维酮 K30 以及聚山梨酯 80 的存在使析出的微粒细小和不易聚集，相对稳定。通过透射电镜图片观察并统计图片中粒子的粒径及其分布。以下是溶解后立即，1 小时及 2 小时观察的结果。

当浓度为临床应用浓度 300mg/1000ml 时，粒径分布如下表：

时间\粒径	<50nm	50~100nm	100~150nm	200nm
立即	1474	20	0	0
	1360	19	0	0
1	1754	29	1	0
2	1272	41	3	1

结果说明制剂以<50nm 的粒子为绝大多数。

透射电镜图片粒径如下图。



透射电镜图（1 小时，50 万倍）

制剂经室温贮存和加速试验后，加水溶解观察，粒径无增大倾向，贮存对粒子粒径的稳定性无影响。

W

安全性

急性毒性试验以市售紫素作对照，两者相同。

药效比较

以市售紫素作对照的三株小鼠肿瘤瘤株：肝癌（H22），肉瘤（S-180），肺癌（Lewis Lung Cancer, LLC），以临床用药浓度和剂量试验时，抑瘤率较市售品高 27~49.7%，显示药效增强。

临床应用

本品临用前以葡萄糖注射液或氯化钠注射液溶解，浓度为 300mg/1000ml/次 3 小时输注、三周（或四周）一次疗法。或浓度为 100mg/300~500ml/次、一周一次疗法，也适用于 400mg/1000ml/次大剂量疗法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.